Aus der physiologisch-chemischen Abteilung der Militär-ärztlichen Akademie Berlin.
Leiter: Oberstabsarzt Doz. Dr. Dr. K. Lang.

Über den Stoffwechsel des Thiodiglykols im Tierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Heinz Kornmann
aus Ahlendorf.

Tag der Promotion: 30. September 1939.

Leipzig

Druck von Alexander Edelmann
Universitäts-Buchdrucker.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. med. Kreux.
Referent: Doz. Dr. Dr. K. Lang.
Korreferent: Prof. Dr. Lohmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter

in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550812_0055

Gliederung:

A. Einleitung:

1. Thiodiglykol:
   a) biologischer Nachweis;
   b) pharmakologische Wirkung.
2. Thioaether.

B. Methodik der Arbeit:

1. Quantitative Bestimmung der Thiodiglykolausscheidung.
2. Nachweis der verschiedenen Schwefelfraktionen:
   a) freie Sulfate;
   b) Aetherschwefelsäure;
   c) Neutralschwefel.
3. Berechnung.

C. Ergebnisse.

D. Zusammenfassung.

Thiodiglykol.

Das Thiodiglykol ist als Hydrolysationsprodukt des Kampfstoffes Lost (chemisch: Dichloraethylsulfid) für das Studium dieser Kampfstoffvergiftung von besonderem Interesse.

Dichloraethylsulfid, Thiodiglykol, Salzsäure und Wasser stehen in bekannter Beziehung zueinander.

$$\begin{matrix} ClCH_2 - CH_2 \\ ClCH_2 - CH_2 \end{matrix} \diagdown S + 2\,H_2O \rightleftarrows 2\,HCl + S \begin{matrix} \diagup CH_2 - CH_2OH \\ \diagdown CH_2 - CH_2OH \end{matrix}$$

Die reversible Reaktion ist von mancherlei Bedeutung. Vom Thiodiglykol in Richtung Dichloraethylsulfid wird sie zur Darstellung von Lost benutzt — und dient auch (siehe unten) zum biologischen Nachweis von Thiodiglykol. Die umgekehrte Reaktion (Hydrolyse) tritt überall dort ein, wo Lost und Wasser zusammenkommen. Experimentell läßt sich zeigen, daß eine abgestandene wässerige Lostlösung wirkungslos ist; die Hydrolyse wird durch Erwärmen der Lösung beschleunigt (Lynch, Marshall, Smith L. V. 10; Rona L. V. 15). Im biologischen Versuch tritt ebenfalls Hydrolyse ein, die von Flury-Wieland (L. V. 3) und ebenfalls Lynch, Marshall, Smith (l. c.) in der lebenden Zelle angenommen wird. Für die daraus resultierende Zellschädigung, die meist nicht sofort eintritt, aber irreversibel ist, prägt Heubner (L. V. 5) den Begriff der Pathobiose.

Von der Voraussetzung der Hydrolyse im Organismus ausgehend, versuchten Lynch, Marshall, Smith (l. c.) eins der Spaltprodukte, das Thiodiglykol, im Harn nachzuweisen. Es kam ihnen dabei weniger darauf an, die Menge des ausgeschiedenen Thiodiglykols zu bestimmen, als vielmehr, nachzuweisen, daß es überhaupt als solches ausgeschieden wird. Sie verwandelten das ausgeschiedene Thiodiglykol in Lost zurück und wiesen dessen Wirkung nach. Sie benutzten dazu folgende Methode:

Urin wird auf eine kleine Menge eingedampft, konzentrierte Salzsäure zugesetzt und das Ganze unter vermindertem Druck destilliert. Das Destillat wird mit Äther extrahiert, der Extrakt eingedampft und in verschiedenen Mengen auf die Haut von Personen gebracht. Bei positivem Ausfall entsteht die typische Gelbkreuzreaktion.

Sie gingen so vor, daß sie Thiodiglykol einem Tier injizierten und dann im Urin die Probe anstellten. Ihre Annahme war dabei, daß zumindest ein Teil des gespritzten Thiodiglykols als solches wieder ausgeschieden wird. Der positive Ausfall der Probe bewies, daß sie recht hatten. „This proves, that the substance-dihydroxyethylsulphide — is excreted, in a part at least, unchanged". Sie injizierten nun einem Tier Dichloraethylsulfid, einem anderen rieben sie es in die Haut ein und ein drittes ließen sie das Gas inhalieren und fanden in allen drei Versuchen ihre Probe positiv ausfallen. Die Ausscheidung von Thiodiglykol nach Verlostung war somit nachgewiesen.

Die Methodik zum Nachweis von Thiodiglykol im Harn wurde von Jastrzebski und Zienkiewicz verbessert (L. V. 8): 200 ccm Harn + 1 ccm Amylalkohol werden unter Unterdruck auf 10 ccm eingedampft. Nach Hinzugabe von 27 ccm rauchender Salzsäure lassen sie bis zum nächsten Tag stehen. Sie halten es dann bei 60—70° C im Wasserbad 45 Min. und destillieren anschließend. Das Destillat wird mit Äther extrahiert und auf 1—2 Tropfen eingedampft, die auf Menschenhaut gebracht werden.

Sie beobachteten, daß sowohl nach Gaben von Thiodiglykol per os als auch nach intravenöser Injektion Thiodiglykol im Harn ausgeschieden wurde. Sie betonen, die Ausscheidung sei schon nach kurzer Zeit beendet. — Versuche über Thiodiglykolausscheidung nach Verlostung beschreiben sie nicht.

In späteren Versuchen ist es Jastrzebski (L. V. 9) gelungen, in vitro einen für Thiodiglykol spezifischen Nachweis zu führen. Es gelingt, Thiodiglykol in Mengen von 0,002 ccm in 10 ccm Harn nachzuweisen. Er benutzt die von Buruiana (L. V. 2) beschriebene Methode: Als Reagenz dient eine Menge von 10 g NaJ in 70 ccm Wasser, der man 14 g HgJ_2 hinzufügt. In ein Zentrifugierröhrchen gibt man 5 ccm Reagenzlösung und 1 ccm alkoholische Senfgaslösung, mischt gut und erwärmt 5 Min. auf 30—40° C. Die Trübung wird 15 Min. scharf zentrifugiert. Dichloraethylsulfid-NaJ — HgJ_2 findet sich als orangefarbener, schleimiger Niederschlag. — Auch bei diesen Versuchen zeigte sich, daß per os gegebenes Thiodiglykol bereits mit der ersten Harnentleerung — 6 Stunden nach der Eingabe — ausgeschieden wurde. Schon in der nächsten Urinportion — 10 Stunden nachher — war die oben genannte Probe negativ.

Die von Lynch, Marshall und Smith wie auch von Jastrebski und Zienkiewicz ausgeführten Nachweise von Thiodiglykol im Harn sind biologische oder qualitative Nachweise; über die genauen Mengen des ausgeschiedenen Thiodiglykols sagen sie nichts aus. Es ist Aufgabe dieser Arbeit, nach einem quantitativen

Nachweis zu suchen und damit die mengenmäßige Ausscheidung des Thiodiglykols zu bestimmen.

Die bisher mitgeteilten Versuche über Thiodiglykolapplikation in irgendeiner Form lassen folgende pharmakologische Wirkung erkennen:

Lynch, Marshall und Smith (l. c.) injizierten Hunden bis zu 1400 mg pro kg Körpergewicht und bemerkten höchstens einen vorübergehenden Verlust der Koordination und leichten Stupor.

Jastrzebski und Zienkiewicz (l. c.) teilen keine Beobachtungen besonderer Art nach der Injektion mit. Alle Tiere überstanden die Versuche ohne erkennbare Veränderungen. Das entspricht auch der Meinung von Muntsch (L. V. 11): „Thiodiglykol als Zersetzungsprodukt von Lost ist als harmlos anzusehen". Jastrzebski (L. V. 9) ging soweit, im Eigenversuch innerhalb von 2 Jahren 3mal je 2 ccm Thiodiglykol zu trinken, ohne daß er objektive oder subjektive Beschwerden danach hatte.

Umfangreiche Studien über die Wirkung von Thiodiglykol sind von Flury-Wieland (l. c.) beschrieben. Kaninchen ließen im Augenblick der Injektion heftige Schreie hören und waren auch anschließend noch erregt. Längerdauernde Erscheinungen werden nicht beschrieben. — Wieland (L. V. 3) stellt weiterhin fest, daß der Blutdruck nach der i. v. Injektion sofort auf mehr als den halben Wert abfällt, bereits nach 5 Minuten aber wieder normal ist. Große Dosen der Substanz werden per os nicht vertragen. (Maaß bei Flury-Wieland l. c.): 10 ccm Thiodiglykol mit 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung gemischt wurden per os gegeben. Innerhalb der nächsten 24 Stunden gingen die Tiere zugrunde. Flury und Wieland (l. c.) haben die Wirkungen verschiedener Lösungen von Thiodiglykol in Wasser auf Fische und isolierte Froschherzen untersucht. Fische vertragen Konzentrationen von 1 : 100 000 bis 1 : 500 ohne Reaktion. Isolierte Froschherzen zeigen ebenfalls keine Veränderungen beim Durchströmen mit diesen Konzentrationen. Erst bei 1 : 500 tritt Verlangsamung des Herzschlages ein, aber selbst bei 1 : 100 kommt es nicht zum Herzstillstand.

Die Wirkung von Thiodiglykol auf pflanzliche Fermente prüften Rona und Petow (L. V. 13). Sie brachten es zusammen mit Sojabohnenurease, ließen es bis zu 24 Stunden einwirken und gaben dann Harnstofflösung dazu. In allen Versuchen fanden sie den Harnstoff aufgespalten vor. Das Ferment wird also durch Thiodiglykol nicht angegriffen. Die gleiche unveränderte Fermentwirkung tritt auch bei Verwendung des Thiodiglykolacetates ein; erhebliche Störungen erleidet das Ferment erst, wenn chloriertes Thiodiglykol (Dichloraethylsulfid, Tetrachloraethylsulfid) hinzugegeben werden. Die Wirksamkeit scheint von dem abgespaltenen Chlor abzuhängen.

Thioäther.

Das Thiodiglykol ist auf Grund der vorhandenen Bindung des Schwefels $R-CH_2-S-CH_2-R$ zu den Thioäthern zu zählen. Über die pharmakologische Wirkung derselben finden sich in der Literatur nur wenig Hinweise. Hunt, Reid und Renshaw (L. V. 7) glauben, ihnen eine kurzdauernde Blutdrucksenkung zuschreiben zu können. Über ihren Stoffwechsel im Körper sind nirgends Versuche mitgeteilt. Christomanos (L. V. 2a) weist nach und bestimmt, daß sich geringe Mengen (4—7 mg) von Äthylsulfid täglich im normalen Harn von Hunden finden lassen. Für den Körper ist demnach der einfachste Thioäther ein Schlackenstoff; er vermag ihn nicht weiter zu verwerten. Die in der Arbeit beschriebenen Stoffwechselversuche des Thiodiglykols sind somit ein Beitrag zum Studium des Stoffwechsels der Thioäther überhaupt.

Methodik.

Quantitative Bestimmung der Thiodiglykolausscheidung.

Es wird dabei von der Annahme ausgegangen, daß Thiodiglykol, wenn es überhaupt vom Körper ausgeschieden wird, unabhängig davon, ob es dabei aufgespalten, oxydiert oder nicht verändert wird, sich an einer Stelle in der Schwefelausscheidung finden lassen muß.

Der Schwefel wird vom Körper in verschiedenen Oxydationsstufen im Urin ausgeschieden. Oxydiert als „saurer" Schwefel, dem man den „neutralen", nicht oxydierten Schwefel gegenüberstellt. Der saure Schwefel wird außerdem unterteilt in Sulfatschwefelsäure, auch freie Sulfate genannt, und in Esterschwefelsäuren, die nicht ganz korrekt auch als Ätherschwefelsäuren bezeichnet werden. In der Arbeit wurde die Schwefelausscheidung in diese 3 Fraktionen aufgeteilt: freie Sulfate, Äthersulfate und Neutralschwefel. Ob dabei der Neutralschwefel nach Neubauer (L. V. 12) endogener, die Sulfate aber exogener Herkunft sind, oder nach Büttner (L. V. 1) sich beider Ursprung überschneidet, sei dahingestellt. Einer erheblichen Schwankung der endogenen Komponente wurde durch Einhalten eines gleichhohen Gewichtes gesteuert.

Als Versuchstiere wurden ausgewachsene Kaninchen von 1900 bis 2800 g Gewicht genommen. Durch Einhalten einer gleichbleibenden Menge einer Standardkost — die immer restlos aufgefressen wurde — wurden die Tiere auf ungefähr der gleichen Gewichtshöhe gehalten. Sie wurden einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten, die so gebaut sind, daß aller Urin zusammenfließt und im

Glas aufgefangen werden kann. Der Urin wurde, in täglichen Portionen gesammelt, immer zur gleichen Tageszeit entnommen. Die Menge schwankte wenig um einen konstanten Mittelwert. Von der gut durchgeschüttelten Tagesmenge wurde ein aliquoter Teil genommen und nach der unten beschriebenen Weise bestimmt. Es ergab sich dabei, daß selbst bei größeren Schwankungen der Urinmenge das Produkt aus Menge mal Konzentration immer annähernd konstant blieb. Dabei stellte sich auch der Schwefelstoffwechsel auf konstante Werte ein, so daß Abweichungen von diesen als äußere Einwirkungen zu werten sind. — Aus technischen Gründen (Ausgehen der Mohrrüben) wurden die Tiere der Tabellen 1—3 beim zweiten und dritten Versuch und alle Tiere der Tabellen 5—8 mit Kohlrüben gefüttert. Es zeigte sich dabei, daß die Schwefelausscheidungen im ganzen erhöht waren. Eine ähnliche Beobachtung ist von Salkowski (L. V. 15) mitgeteilt. Er ist der Meinung, daß in den Kohlarten der Schwefel in einer leichter verwertbaren Form vorhanden ist als in den Mohrrüben. — Die Versuchstiere der Tabellen 1—4 wurden zur Erprobung der Methodik bereits 6 Wochen vor dem unten mitgeteilten Versuchsbeginn auf Standardkost gesetzt.

Zur Injektion wurde durch Vakuumdestillation gereinigtes Thiodiglykol verwendet, das, um vollständig im Körper zur Wirkung zu kommen, intravenös (Ohrvene) injiziert wurde. Gespritzt wurde jeweils 1 ccm, das entspricht bei einem spezifischen Gewicht von 1,1821 und einem Molekulargewicht von 122 ($C_4H_{10}O_2S$) einer Menge von 0,3099 g Schwefel. 8 Tiere wurden einmal gespritzt, 3 Tiere zweimal, 2 Tiere dreimal. Die Tiere nahmen die Injektion ohne wesentliche Reaktion hin; Schreie wurden nicht gehört. Einmal wurden 4 Tiere während des Fressens gespritzt, sie saßen etwa ½ Stunde ruhig im Käfig und fraßen dann weiter. 2 Tiere sind während der Versuche gestorben.

Der Nachweis der verschiedenen Schwefelfraktionen wurde nach der von Lang (L. V. 6) angegebenen Methode mittels Bariumchromat und anschließender jodometrischer Titration geführt.

Nachweis der freien Sulfate:

5,0 ccm Harn werden im geeichten Meßkölbchen mit Aqua dest. auf 25,0 ccm aufgefüllt und mit ca. 1 Messerspitze gepulvertem Calziumhydroxydes (pro analysi) durchgeschüttelt (Entfernung der Phosphate). Nach 1 Stunde wird durch ein trockenes Filter filtriert.

Ausfällung des Sulfates mit Barium: 5,0 ccm des Filtrates werden mit n/10 Salzsäure (pro analysi) schwach angesäuert, bis

blaues Lackmuspapier sich eben rötet. Es waren etwa 1,5 ccm erforderlich. Nacheinander werden je 5,00 ccm n/100 Bariumchlorid (2,4431 g ad 1000) und 5 ccm n/100 Ammoniumchromat (1,521 g ad 1000) zugesetzt. — Die getrennte Zugabe von Barium und Chromat erfolgt, weil durch größere Reinheit der Reagenzien eine genauere Bestimmung möglich ist. — Mit Aqua dest. wird auf 20 ccm aufgefüllt und 15 Minuten stehen gelassen. Zum Ausfällen des Bariumchromat-Überschusses wird mit ca. einer Messerspitze gepulvertem Calziumhydroxydes (pro analysi) durchgeschüttelt. Nach 1 Stunde wird durch ein trockenes Filter filtriert und jodometrisch titriert.

10,0 ccm des Filtrates werden mit 2,0 ccm 10n Schwefelsäure (490 g conc. H_2SO_4 ad 1000), 1 ccm frischbereiteter 5%iger Kaliumjodid- und Stärkelösung versetzt. Das ausgeschiedene Jod wird mit n/200 Natriumthiosulfat titriert. Zur genauen Kontrolle des nicht haltbaren n/200 Thiosulfates wurde der Titer nach jeder Titration gegen n/200 Kaliumjodat eingestellt.

Nachweis der Ätherschwefelsäure:

Die mit dem Sulfatrest veresterten Phenole usw. werden durch Kochen mit Salzsäure aufgespalten. Die freigewordenen Sulfate werden zusammen mit den vorhandenen freien Sulfaten als Gesamtsulfate bestimmt.

5 ccm Harn werden mit 5 ccm doppeltnormaler Salzsäure 1 Stunde gekocht, mit 5 ccm doppeltnormaler Natronlauge (pro analysi) neutralisiert, mit Aqua dest. auf 25,0 ccm aufgefüllt und mit ca. 1 Messerspitze gepulvertem Calziumhydroxydes durchgeschüttelt. Nach 1 Stunde wird durch ein trockenes Filter filtriert und wie bei „freie Sulfate" fortgefahren.

Nachweis des Neutralschwefels:

Die vorhandenen „Nicht-Sulfatschwefel" werden mit starken Oxydantien zu Sulfat oxydiert, dabei zugleich die Ätherschwefelsäure aufgespalten und mit den freien Sulfaten als Gesamtschwefel nachgewiesen.

5,0 ccm Harn werden im Kjeldahlkolben mit 5,0 ccm Salpetersäure (purissimum pro analysi) bis zum Trockenrückstand verascht. Dabei wird zur vollständigen Zerstörung aller organischen Substanzen Perhydrol (pro analysi) tropfenweise zugesetzt. Es wurden jeweils ca. 4—5 ccm Perhydrol gebraucht. Um es nach erfolgter Veraschung zu zerstören — es bildet sich sonst bei Zusatz des Chromates Überchromsäure —, wird der Trockenrückstand mit

5—10 ccm Aqua dest. gelöst und erneut eingedampft. Der neuerliche Rückstand — er muß schwach gelb bis weiß aussehen — wird mit Aqua dest. gelöst und in ein Kölbchen von 25,0 ccm bis zur Marke aufgefüllt. Es wird wiederum mit einer Messerspitze gepulvertem Calziumhydroxydes geschüttelt und nach 1 Stunde filtriert. Ausfällen mit Bariumchromat und Titration wie bei „freie Sulfate".

Zur Erreichung größerer Genauigkeit wurden Doppelversuche durchgeführt und außerdem jeweils ein Leerversuch. Die beim Leerversuch titrierte Menge Natriumthiosulfat wurde von dem Mittelwert der Doppelversuche abgezogen.

Berechnung (nach Fürth, Scholl, Herrmann L. V. 4):

Nach der Gleichung

$$BaCrO_4 + H_2SO_4 \longrightarrow BaSO_4 + H_2CrO_4$$

wird für jedes Molekül vorhandener Schwefelsäure 1 Molekül Chromsäure in Freiheit gesetzt. Es folgt weiter:

$$CrO_3 + 3JH + 3HCl \longrightarrow CrCl_3 + 3H_2O + 3J;$$

es entspricht also

$$1S \text{ —— } 1H_2SO_4 \text{ —— } 1H_2CrO_4 \text{ —— } 1CrO_3 \text{ —— } 3J.$$

Einem ccm n/200 Natriumthiosulfat ist demnach der Wert von ⅓ n/200 S gleichzusetzen $= \frac{32}{3 \times 200} S = 0{,}053$ mg S.

Im Verlauf des Versuches wurde der Urin verdünnt: 5 ccm ad 25 ccm beim Veraschen; Kochen mit HCl; freien Sulfaten. 5 ccm Filtrat = 1 ccm Urin ad 20 ccm beim Ausfällen mit Bariumchromat. 10 ccm des Filtrates = 0,5 ccm Urin wurden titriert.

Es entspricht also die titrierte Menge Natriumthiosulfat 0,5 ccm Urin; 1 ccm Thiosulfat aber 0,053 mg S.

Die Sulfatmenge im Tagesharn berechnet sich aus: ccm Urinmenge × ccm Thiosulfat × 2 × 0,053 mg Schwefel.

Die verschiedenen Schwefelfraktionen lassen sich berechnen als:

Neutralschwefel = Differenz zwischen Gesamtschwefel und Gesamtsulfat,

Ätherschwefelsäuren = Differenz zwischen Gesamtsulfat und freien Sulfaten.

Ergebnisse:

Die aufgeführten Zahlen beziehen sich auf die Tagesurinmenge und ihre Bestandteile.

Tabelle 1.

Versuchstier Nr. 793. Gewicht: 25. 3. = 2400 g, 2. 5. = 2120 g.

Tag	Urinmenge ccm	Freie Sulfate mg	Äther-Sulfate mg	Gesamt-Sulfate mg	Neutral-Schwefel mg	Gesamt-Schwefel mg	Futter
25. 3.	248	21,30	3,90	25,20	22,08	47,32	400 g Mohrrüben
27.	240	19,59	3,31	22,90	14,49	37,39	400 „ „
29.	250	20,40	9,81	30,21	9,80	40,01	400 „ „
30.	230	18,53	7,17	26,70	4,75	31,45	400 „ „
31.	260	19,84	8,27	28,11	2,48	30,59	400 „ „
1. 4.	240	18,83	11,95	30,78	2,36	33,14	400 „ „
2.	260	18,47	7,22	25,69	8,49	34,18	400 „ „
4.	310	21,03	9,86	30,89	10,19	41,08	400 „ „
6.	285	21,55	12,88	34,34	15,46	49,99	400 „ „
8.	260	18,18	3,61	21,79	8,53	30,32	400 „ „
9.	360	21,02	12,36	33,38	10,89	44,27	400 „ „
Mittelwert		19,00	8,00		9,00	38,00	1 ccm Thiodiglykol
12.	300	24,80	5,77	30,57	172,93	203,50	400 g Mohrrüben
13.	345	21,58	18,65	40,23	25,24	65,47	400 „ „
14.	305	16,17	8,40	24,57	12,61	37,18	400 „ „
15.	330	13,99	5,25	19,24	15,04	34,28	400 „ „
16.	330	20,29	9,96	30,25	6,73	36,98	400 „ „
21.	300	52,14	5,74	57,88	21,60	79,48	400 g Kohlrüben
22.	325	36,18	13,42	49,60	23,43	73,03	400 „ „
23.	310	35,78	6,01	41,79	14,41	56,20	400 „ „
24.	310	32,53	16,10	48,63	30,24	78,87	400 „ „
25.	260	28,55	14,83	43,37	28,31	71,68	400 „ „
Mittelwert		37,00	11,00		24,00	71,00	1 ccm Thiodiglykol
26.	330	43,02	11,19	54,21	125,59	179,80	400 g Kohlrüben
27.	320	49,18	13,52	62,70	32,98	95,68	400 „ „
28.	210	35,39	18,03	53,42	45,64	99,06	400 „ „
29.	270	28,90	16,89	45,79	11,45	57,24	400 „ „
30.	370	53,34	5,49	58,83	30,97	89,80	400 „ „
2. 5.	330	51,56	17,84	69,40	20,65	90,05	1 ccm Thiodiglykol
3.	230	25,84	18,04	43,88	62,90	106,78	400 g Kohlrüben
4.	245	28,31	6,49	34,80	24,93	59,73	400 „ „
5.	255	37,84	13,25	51,09	42,43	93,52	400 „ „
6.	255	89,46	19,47	108,93	28,92	137,85	400 „ „
7.	240	72,50	3,82	76,32	33,08	109,40	400 „ „
8.	225	43,65	9,06	52,71	23,85	76,56	400 „ „

Tabelle 2.

Versuchstier Nr. 683. Gewicht: 29. 3. = 2700 g, 3. 5. = 2460 g.

25. 3.	283	18,30	10,63	28,93	7,07	36,00	400 g Mohrrüben
27.	295	20,01	4,39	24,40	17,19	41,59	400 „ „
29	350	23,65	6,40	30,05	12,25	42,30	400 „ „
30.	385	23,12	13,21	36,33	6,11	42,42	400 „ „
31.	395	18,01	11,30	29,31	14,65	43,96	400 „ „
1. 4.	325	15,27	10,93	26,20	6,95	33,15	400 „ „
2.	350	22,26	10,02	32,28	12,62	44,90	400 „ „

Tag	Urinmenge ccm	Freie Sulfate mg	Äther-Sulfate mg	Gesamt-Sulfate mg	Neutral-Schwefel mg	Gesamt-Schwefel mg	Futter
4.	260	22,05	7,71	29,76	6,07	35,83	400 g Mohrrüben
6.	290	30,43	9,52	39,95	11,69	51,64	400 „ „
8.	300	25,12	6,68	31,80	8,58	40,38	400 „ „
9.	350	29,31	6,68	35,99	12,24	48,23	1 ccm Thiodiglykol
Mittelwert		22,50	9,00		10,50	42,00	400 g Mohrrüben
12.	445	39,15	11,80	50,95	194,35	245,30	400 „ „
13.	320	29,85	4,50	34,35	29,26	63,41	400 „ „
14.	320	25,44	5,08	30,52	15,60	46,12	400 „ „
15.	240	17,05	1,75	18,80	14,79	33,59	400 „ „
16.	235	20,43	9,96	30,39	6,73	37,12	400 „ „
21.	290	48,58	13,82	62,40	23,98	86,38	400 g Kohlrüben
22.	330	33,32	11,10	44,42	15,74	60,16	400 „ „
23.	340	35,68	7,93	43,61	28,74	72,47	400 „ „
24.	165	33,41	13,65	47,06	18,87	65,93	400 „ „
25.	300	32,11	32,13	64,24	23,52	87,76	400 „ „
Mittelwert		37,00	19,00		22,00	75,00	1 ccm Thiodiglykol
26.	235	43,83	9,19	53,02	115,38	168,40	400 g Kohlrüben
27.	235	43,83	5,99	49,82	41,30	91,12	400 „ „
28.	145	31,05	12,91	43,96	43,04	87,00	400 „ „
29.	325	27,21	23,09	50,30	6,55	56,85	400 „ „
30.	365	36,75	18,96	55,71	18,58	74,29	400 „ „
2. 5.	315	55,76	21,71	77,47	41,38	118,85	1 ccm Thiodiglykol
3.	215	18,46	20,28	38,74	68,34	107,08	400 g Kohlrüben
4.	305	22,96	10,99	33,95	31,37	65,32	400 „ „
5.	265	30,90	15,16	46,06	53,92	99,98	400 „ „
6.	265	74,42	19,10	93,52	48,88	142,40	400 „ „
7.	305	50,11	6,47	56,58	50,42	107,00	400 „ „
8.	275	30,02	5,55	35,57	22,72	58,29	400 g „

Tabelle 3.

Versuchstier Nr. 682. Gewicht: 25. 3. = 2600 g, 29. 3. = 2450 g.

25. 3.	254	14,00	3,77	17,77	10,23	28,00	400 g Mohrrüben
27.	190	19,54	8,06	27,60	9,68	37,28	400 g „
29.	280	14,58	18,42	33,00	8,25	41,25	400 g „
30.	305	16,17	7,44	23,61	16,54	40,15	400 g „
31.	280	15,73	13,66	29,31	4,16	33,55	400 „ „
1. 4.	265	17,13	14,04	31,17	11,24	42,41	400 g „
2.	260	16,81	14,61	31,42	7,99	39,41	400 g „
4.	240	14,75	13,23	27,98	8,91	36,89	400 g „
6.	220	13,76	9,56	23,32	4,90	28,22	400 g „
8.	250	14,31	4,24	18,55	14,89	33,44	400 g „
9.	300	19,08	6,68	25,76	16,85	42,61	400 g „
Mittelwert		16,00	9,00		10,00	36,00	1 ccm Thiodiglykol
12.	328	27,82	6,25	34,07	204,43	238,50	400 g Mohrrüben
13.	245	24,16	19,21	43,37	13,77	57,14	400 „ „
14.	230	23,65	5,85	29,50	19,26	48,76	400 g „
15.	250	15,90	8,50	24,40	13,55	37,95	400 g „
16.	70	21,15	8,16	29,31	11,05	40,36	400 g „
21.	300	50,24	6,69	56,93	11,76	68,69	400 g Kohlrüben

Tag	Urinmenge ccm	Freie Sulfate mg	Äther-Sulfate mg	Gesamt-Sulfate mg	Neutral-Schwefel mg	Gesamt-Schwefel mg	Futter
22.	290	43,07	9,80	52,87	12,91	65,78	400 g Kohlrüben
23.	270	36,07	8,87	44,94	28,04	72,98	400 g „
24.	210	60,33	11,12	71,45	15.59	87,04	400 g „
25.	270	30,34	12,31	42,65	17,04	59,69	400 g „
Mittelwert		44.00	9,00		19.00	70.00	1 ccm Thiodiglykol
26.	270	29,20	19,46	48,66	117,89	166,57	400 g Kohlrüben
27.	260	42,99	3,86	46,85	39,69	86,54	400 „ „
28.	240	23,66	21,12	44,78	34,34	79,12	400 g „
29.	255	22,44	6,21	28,65	9,05	37,71	400 g „
Am 30. 4. gestorben.							

Tabelle 4.

Versuchstier Nr. 681. Gewicht: 25. 3. = 2170 g, 29. 3. = 2050 g.

25. 3.	326	21,56	12,30	33,86	6,20	40,06	400 g Mohrrüben
27.	310	30,24	9,52	39,76	12,05	51,81	400 g „
29.	260	21,16	4,74	25,90	11,03	36,93	400 g „
30.	220	24,79	3,89	28,68	10,73	39,41	400 g „
31.	265	20,22	7,87	28,09	8,97	37,06	400 g „
1. 4.	255	23,51	12,81	36,32	8,28	44,60	400 g „
2.	305	29,42	7,10	36,52	12,95	49,47	400 g „
4.	260	28,11	3,31	31,42	9,65	41,07	400 g „
6.	260	25,10	4,40	29,50	4,13	33,63	400 g „
8.	265	17,13	12,08	29,21	4.86	34,07	400 g „
9.	335	26,63	7,10	33,73	7,46	41,19	400 g „
Mittelwert		22,00	7,50		8.00	40.00	1 ccm Thiodiglykol
12.	230	39,90	8.38	48,28	237.02	285,30	400 g Mohrrüben
Am 12. 4. gestorben.							

Tabelle 5.

Versuchstier Nr. 15. Gewicht: 16. 6. = 2250 g, 1. 7. = 2220 g.

16. 6.	240	71,22	21,58	92,80	22,78	115,58	450 g Kohlrüben
17.	375	69,31	16,53	85,84	30,54	116,38	450 „ „
18.	380	65,75	23,19	88,94	32,89	121,83	450 „ „
20.	350	64,10	16,62	80,72	16,04	96,76	450 „ „
21.	400	60,39	14,24	74,63	22,37	97,00	450 „ „
22.	315	79,60	19,76	99,36	25,64	125,00	450 „ „
23.	325	70,55	19,83	90,38	31,95	122,33	450 „ „
24.	295	72,05	22,01	94,06	29,51	123,57	450 „ „
25.	395	59,63	20,74	80,38	28.15	108,53	450 „ „
27.	400	69,20	15,60	84,80	25,78	110,58	450 „ „
Mittelwert		68,00	19,00		26,00	112,00	1 ccm Thiodiglykol
28.	350	90,22	22,58	112,80	183,40	296,20	450 g Kohlrüben
29.	355	112,57	31,30	143,87	42,63	186,50	450 „ „
30.	325	88,18	39,22	127,40	30,80	158,20	450 „ „
1. 7.	360	67,16	22,58	89,74	32,76	122,50	450 „ „

Tabelle 6.

Versuchstier Nr. 580. Gewicht: 16. 6. = 1940 g, 1. 7. = 1920 g.

16. 6.	255	70,05	12,53	82,58	21,22	103,80	450 g Kohlrüben
17.	375	86,48	20,37	106,85	32,40	139,25	450 „ „

Tag	Urinmenge ccm	Freie Sulfate mg	Äther-Sulfate mg	Gesamt-Sulfate mg	Neutral-Schwefel mg	Gesamt-Schwefel mg	Futter
18.	365	66,45	27,87	94,32	34,65	128,97	450 g Kohlrüben
20.	310	84,68	24,17	108,85	20,48	129,33	450 „ „
21.	355	74,05	19,85	93,90	27,10	121,00	450 „ „
22.	400	64,44	23,74	88,18	40,72	128,90	450 „ „
23.	350	58,76	17,82	76,58	28,50	105,08	450 „ „
24.	400	77,34	24,71	102,05	26,18	128,23	450 „ „
25.	395	79,05	16,08	95,13	24,10	119,23	450 „ „
27.	400	61,06	16,28	77,34	21,04	98,38	450 „ „
Mittelwert		72,00	20,00		27,00	120,00	1 ccm Thiodiglykol
28.	355	62,20	21,12	83,72	226,28	310,00	450 g Kohlrüben
29.	395	86,42	35,51	121,93	66,30	188,23	450 „ „
30.	410	86,92	31,98	118,90	43,13	162,03	450 „ „
1. 7.	325	71,65	27,58	99,23	30,85	130,08	450 „ „

Tabelle 7.

Versuchstier Nr. 579. Gewicht: 16. 6. = 2560 g, 1. 7. = 2500 g.

16. 6.	320	107,45	20,08	127,53	31,97	159,50	450 g Kohlrüben
17.	335	110,20	29,00	139,20	33,50	172,70	450 „ „
18.	400	92,26	20,37	112,63	35,94	148,57	450 „ „
20.	370	104,15	20,73	124,88	26,32	151,20	450 „ „
21.	265	96,16	21,12	117,28	34,59	151,87	450 „ „
22.	376	92,22	20,98	113,20	32,40	145,60	450 „ „
23.	360	88,54	25,61	114,15	18,78	132,93	450 „ „
24.	390	80,70	25,13	105,83	39,00	144,83	450 „ „
25.	355	78,58	29,51	108,08	33,69	141,77	450 „ „
27.	360	77,53	23,92	101,45	24,33	125,78	450 „ „
Mittelwert		92,00	23,00		31,00	147,00	1 ccm Thiodiglykol
28.	305	117,93	27,40	145,33	149,97	295,30	450 g Kohlrüben
29.	340	119,95	28,82	148,77	60,03	208,80	450 „ „
30.	295	96,05	23,03	119,08	58,99	178,08	450 „ „
1. 7.	390	93,93	25,80	119,73	42,34	162,07	450 „ „

Tabelle 8.

Versuchstier Nr. 637. Gewicht: 16. 6. = 2810 g, 1. 7. = 2770 g.

16. 6.	300	100,74	16,26	117,00	27,47	144,47	450 g Kohlrüben
17.	350	113,98	35,62	149,60	42,15	191,75	450 „ „
18.	325	109,15	17,62	126,77	29,76	156,53	450 „ „
20.	390	98,56	36,37	134,93	45,67	180,60	450 „ „
21.	350	87,86	20,79	108,65	33,82	142,47	450 „ „
22.	420	88,30	27,80	116,10	32,05	148,15	450 „ „
23.	325	105,28	27,55	132,83	40,80	173,63	450 „ „
24.	340	102,08	22,49	124,57	36,90	161,47	450 „ „
25.	415	85,86	22,52	108,38	39,39	147,77	450 „ „
27.	305	98,28	20,69	118,97	26,86	145,83	450 „ „
Mittelwert		99,00	24,00		35,00	159,00	1 ccm Thiodiglykol
28.	340	109,00	32,83	141,83	210,47	352,30	450 g Kohlrüben
29.	400	115,15	31,98	147,13	55,77	202,90	450 „ „
30.	395	89,76	28,82	118,58	60,27	178,85	450 „ „
1. 7.	375	94,96	29,04	124 00	38,13	162,13	450 „ „

In dem 1 ccm Thiodiglykol, das jeweils injiziert wurde, ist rund 310 mg Schwefel enthalten (Berechnung siehe oben). Davon erscheint bis auf 2 Ausnahmen (Tabellen 5 und 6) nur ein Teil im Urin. Der Grund dafür ist wohl vor allem in der Technik der Injektion zu suchen: Ungenauigkeiten des Abmessens mit der Spritze; Blutung im Anschluß an die Injektion aus der Vene. Es besteht aber auch die Möglichkeit einer Ausscheidung in den Darm über die Galle.

Teilt man den vermehrt ausgeschiedenen Schwefel in die einzelnen Fraktionen auf, so ergibt sich:

Tabelle 9.

Bei der ersten Injektion wurden vermehrt ausgeschieden:

	Überschuß der Ausscheidung in mg				Überschuß d. Ausscheidung in %			
Versuchstier Nr.	Gesamtschwefel mg	Neutralschwefel mg	Ätherschwefel mg	freies Sulfat mg	Gesamtschwefel %	Neutralschwefel %	Äther SO_4	freies SO_4
793	192	180	7	5	100	93	4	3
683	228	201	2	25	100	88	1	11
682	240	200	10	30	100	83	4	13
681	245	225	2	18	100	92	1	7
15	313	187	39	87	100	60	12	28
580	310	257	32	21	100	83	10	7
579	256	187	11	58	100	73	4	23
637	258	223	24	11	100	87	9	4

Tabelle 10.

	Bei der zweiten Injektion wurden vermehrt ausgeschieden:							
793	197	136	20	41	100	69	10	21
683	159	133	6	20	100	83	4	13
682	121	109	12	0	100	89	11	0

Tabelle 11.

	Bei der dritten Injektion wurden vermehrt ausgeschieden:							
793	169	69	17	83	100	41	10	49
683	177	131	1	45	100	74	1	25

Der Anstieg geht also vorwiegend auf Konto des Neutralschwefels. Da nach der angewandten Methode zur Bestimmung des Neutralschwefels auch das unveränderte Thiodiglykol zu diesem zu zählen ist, bedeutet dieser Anstieg eine Ausscheidung von Thiodiglykol in ursprünglicher Form. Der Prozentsatz schwankt

zwischen 60% und 93% im Verhältnis zum vermehrt ausgeschiedenen Gesamtschwefel. Dabei fällt auf, daß die seit längerer Zeit an die Standardkost gewöhnten Tiere (Tabelle 1—4) höhere Prozentzahlen aufweisen, als die etwa nur halbsolange standard-ernährten.

Bei der zweiten und dritten Injektion sinken aber auch bei ihnen die Prozentzahlen des Neutralschwefels zugunsten des „sauren" ab. Der Organismus hat sich offenbar an den Fremdkörper gewöhnt, er vermag ihn zu oxydieren.

Das erhellt besonders aus Tabelle 12:

Tabelle 12.

Die dreimal gespritzten Tiere zeigen folgende Ausscheidung in %:

	Versuchstier Nr. 793			Versuchstier Nr. 683		
	Neutral-S.	Äther-SO_4	freies SO_4	Neutral-S.	Äther-SO_4	freies SO_4
	%	%	%	%	%	%
1. Injektion	93	4	3	88	1	11
2. Injektion	69	10	21	83	4	13
3. Injektion	41	10	49	74	1	25

Der vermehrt ausgeschiedene Neutralschwefel sinkt nach jeder Injektion prozentual weiter ab, die ausgeschiedenen Sulfate nehmen entsprechend zu.

Zusammenfassung.

Thiodiglykol wird vom Organismus als indifferenter Fremdkörper vertragen und zum größten Teil unverändert ausgeschieden. Erst bei wiederholter Gabe vermag es der Körper zu oxydieren; dabei steigen die Sulfate bei jeder weiteren Injektion an.

Für die Anregung zu dieser Arbeit, ihre Förderung, sowie die Erlaubnis, die Versuche in der physiologisch-chemischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie ausführen zu können, bin ich Herrn Oberstabsarzt Doz. Dr. Dr. Konrad Lang zu besonderem Danke verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1. Büttner, H. E.: Untersuchungen über den Schwefelstoffwechsel. (Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1930. Bd. 72. S. 363.)
2. Buruiana, L.: Eine Methode zur Bestimmung von β, β'-Dichlordiaethylsulfid. (Ztschr. f. analyt. Chemie 109. 1937. S. 107—110. zitiert von Eckstein im Chem. Zentralbl. 1937. Bd. II. S. 2300.)

2a. Christomanos: Über das Vorkommen von Aethylsulfid im Hundeharn. (Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 198. S. 185—190.)

3. Flury, Wieland: Pharmakologische Wirkung des Dichloraethylsulfids. (Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1921. Bd. 13. S. 373 ff.)
4. Fürth, Scholl und Herrmann: Beziehungen des Neutralschwefels zu der Jodsäurezahl und zum Auftreten aetherunlöslicher Phenol-Derivate im Harn. (Bioch. Ztschr. 1932. Bd. 251. S. 149—151.)
5. Heubner: Referat in der Medizinischen Gesellschaft Göttingen am 4. 2. 1919.
6. Hinsberg-Lang: Klinische Chemie. Verl. Urban & Schwarzenberg, Berlin. S. 62 ff.
7. Hunt, Reid and R. R. Renshaw: Ethers and thio-aethers of triethylammonium compounds. (Journal of Phamrac. 1933. Bd. 48. S. 105—125.)
8. Jastrzebski und Zienkiewicz: La récherche de thiodiglykol dans l'urine-Resumé. (Der Polnische Militärarzt 1936.)
9. Jastrzebski: Neuer Nachweis des Thiodiglykols im Harn. (Lekarza wojskowego 1937. Bd. 29. S. 498—504. zitiert nach Freytag im Rona-Bericht Bd. 102. S. 447—448.)
10. Lynch, Marshall and Smith: On Dichlorethylsulphide I. (Journal of Pharmac. 1919. Bd. XII. S. 265 ff.)
11. Muntsch: Pathologie und Therapie der Kampfstofferkrankungen. Thiemeverlag Leipzig. S. 62.
12. Neubauer: Handbuch der normalen und pathologischen Pathologie V. (S. 900—904.)
13. Rona und Petow: Giftwirkungen des Thiodiglykols. (Biochem. Ztschr. 1920. Bd. 111. S. 134—165.)
14. Rona: Zersetzung der Kampfgase durch Wasser. (Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1921. Bd. 13. S. 20 ff.)
15. Salkowski: Zur Kenntnis des Harnes und des Stoffwechsels der Herbivoren. (Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 42. S 220—232.)

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich außer den angeführten Quellen keine Hilfe benutzt habe.

Lebenslauf.

Ich, Heinz Kornmann, wurde am 31. Dezember 1913 in Ahlendorf als Sohn des Bauern Otto Kornmann und seiner Ehefrau Olga geb. Scheibe geboren. Ich bin evangelisch-lutherischen Bekenntnisses. Meine Kindheit verlebte ich im Elternhause; meinen Vater verlor ich mit 1½ Jahren im Felde. Nach 4½jährigem Besuch der Volksschule in Krossen an der Elster wurde ich im Herbst 1924 in das Reform-Realgymnasium in Gera aufgenommen, an welchem ich Ostern 1933 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommersemester 1933 ab widmete ich mich dem Studium der Medizin in Leipzig und legte dort nach dem Wintersemester 1933/34 den ersten Teil und nach dem Sommersemester 1935 den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung ab. Nach freiwilligem einjährigen Heeresdienst absolvierte ich meine beiden ersten klinischen Semester in Freiburg i. B. Nach Annahme und Einstellung als Fahnenjunker (im Sanitäts-Korps) kam ich im Wintersemester 1937/38 nach Berlin, um hier meine letzten klinischen Semester zu studieren. Am 24. 6. 1939 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß der Universität Berlin das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote „gut“.